

Vergleichende Untersuchungen über die Struktur des Thiazols und des Isochinolins

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HARRY BAUMANN

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., A.G.

1948

Vergleichende Untersuchungen über die Struktur des Thiazols und des Isochinolins

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HARRY BAUMANN

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., A.G.

1948

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 7. Dezember 1948.

Prof. Dr. M. Fierz
Dekan.

Herrn *Harry Baumann* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 7. Dez. 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 7. Dez. 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Vergleichende Untersuchungen über die Struktur
des Thiazols und des Isochinolins*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



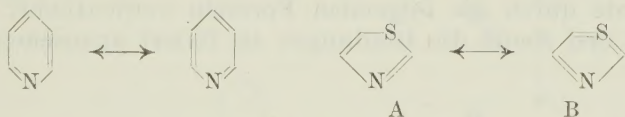
Digitized by the Internet Archive
in 2026

Vergleichende Untersuchungen über die Struktur des Thiazols und des Isochinolins

Dem Thiazolring kann auf Grund der Eigenschaften des Thiazols und seiner Derivate der Charakter eines aromatischen Ringsystems zugesprochen werden. Diese Auffassung würde, entsprechend der Formulierung des aromatischen Zustandes beim Benzol, zur Annahme führen, dass mehrere Grenzformen an der Struktur des Thiazols beteiligt sind, und dass keine fixierten $=C-C=$ bzw. $-C=C-$ Doppelbindungen, wie sie die klassische Thiazolformel zum Ausdruck bringt, im Thiazol vorliegen.

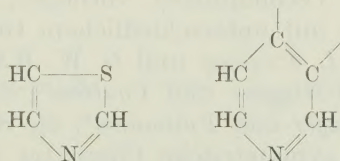
Auf der andern Seite führt ein Vergleich der chemischen Eigenschaften der 2- und 4-Derivate des Thiazols untereinander zur Erkenntnis, dass die $C-N-C$ -Gruppe keine symmetrische Struktur besitzt, wie sie sich z. B. aus der Chemie der Pyridinderivate für die entsprechende $C-N-C$ -Gruppe im Pyridin aus der Identität der 2- und 6-Derivate des Pyridins ableiten lässt.

Diese Ungleichheit der C_2 - und C_4 -Derivate des Thiazols lässt sich durch die Annahme deuten, dass an der Struktur der $C-N-C$ -Gruppe die Grenzformen A und B



nicht mit dem gleichen Gewicht beteiligt sind.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die auf Grund von chemischen Untersuchungen von *Mills* und *Smith*¹⁾ im Jahre 1922 formulierte Strukturähnlichkeit zwischen Thiazol und dem Hetero-

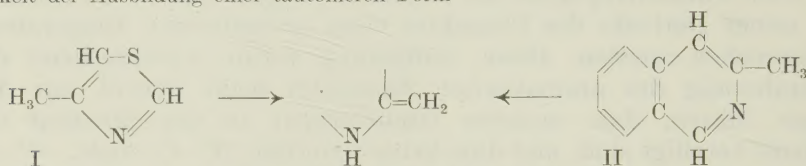


ring des Isochinolins. Diese Ähnlichkeit wurde hergeleitet aus der Ungleichwertigkeit der beiden α -Stellungen zum Stickstoff, die sich

¹⁾ *W. H. Mills* und *J. L. B. Smith*, Soc. **121**, 2724 (1922).

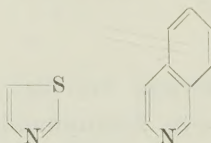
sowohl im Thiazol als auch in Isochinolin beobachten lässt. Als Beleg hierfür führen *Mills* und *Smith* die folgenden Versuche an:

Bei einem Vergleich der Reaktion von 2-Phenyl-4-methylthiazol einerseits und 4-Phenyl-2-methylthiazol andererseits mit Benzaldehyd bzw. p-Dimethylaminobenzaldehyd erwies sich nur die 2-ständige Methylgruppe als kondensierbar. Ganz entsprechende Unterschiede fanden die Autoren nun bei der Untersuchung der Reaktionsfähigkeit von 1-Methylisochinolin und 3-Methyl-isochinolin gegenüber Benzaldehyd und p-Dimethylaminobenzaldehyd. Nur 1-Methylisochinolin ergab mit diesen Komponenten das 1-Styrylisochinolin bzw. 1-(p-Dimethylaminostyryl)-isochinolin. *Mills* und *Smith* führen diese Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen auf die Unmöglichkeit der Ausbildung einer tautomeren Form



bei 4-Methylthiazol- bzw. 3-Methyl-isochinolin-Derivaten zurück. Dieses Ausbleiben der angeführten Tautomerie bringen sie wiederum mit einer Fixierung der einfachen und doppelten Bindungen im Thiazol bzw. im Isochinolin in Zusammenhang. Mit einem Hinweis auf das Pyridin, wo ähnlich wie im Benzol eine Beweglichkeit der Bindungen angenommen wird, bemerken die Autoren hierzu: "If however, by some means, the mobility of the linkings in the pyridine ring could be diminished, it might be possible to demonstrate a difference of reactivity of the methylgroups attached to the carbonatoms on either side of the nitrogen atom.There are two obvious methods by which the mobility of the linkages in a ring of this kind can be limited. The first consists in the fusion of the pyridine ring with a benzene ring so as to produce an isoquinoline nucleus. The second method of fixing the linkages depends on the possibility of replacing a C_2H_2 -group in the pyridine ring by an atom of sulfur."

Die Ähnlichkeit der Bindungsverhältnisse in den beiden Heteroringen würde durch die folgenden Formeln verdeutlicht, in denen nach *Mills* und *Smith* die Bindungen als fixiert anzusehen sind.



Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass im Isochinolin und Thiazol aromatische Verbindungen vorliegen, an deren Struktur mehrere Grenzformen mit unterschiedlichem Gewicht beteiligt sind, wurde nach der von *L. Pauling* und *G. W. Wheland*¹⁾ angegebenen Methode von *Longuet-Higgins* und *Coulson*²⁾ die Struktur des Isochinolins und von *Metzger* und *Pullmann*³⁾ die Struktur des Thiazols errechnet. Der nicht symmetrische Charakter der C—N—C-Gruppe im Thiazol und Isochinolin kommt in diesen Beschreibungen deutlich

¹⁾ J. chem. Phys. **1**, 370 (1933).

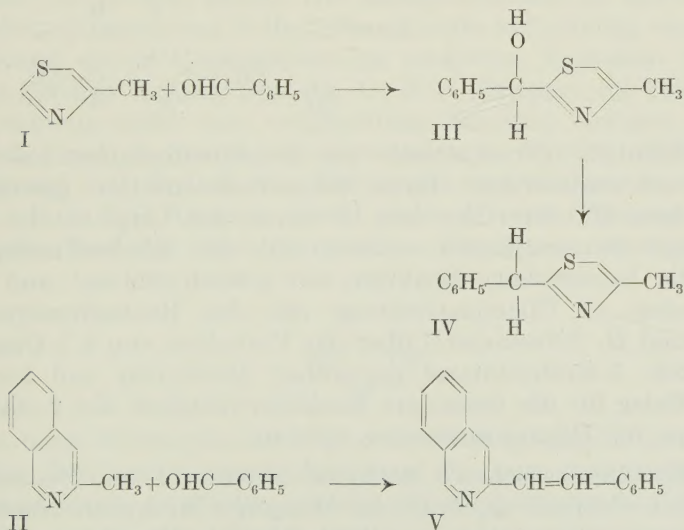
²⁾ H. C. Longuet-Higgins und C. A. Coulson, Trans. Faraday Soc. **43**, 87 (1947).

³⁾ J. Metzger und A. Pullman, C. r. **226**, 1613 (1948).

zum Ausdruck. In welchem Umfang jedoch diese Gruppe in den beiden Ringen vergleichbar ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht mit Sicherheit entnehmen.

Da wir uns seit einiger Zeit für die Möglichkeit interessieren, experimentelle Unterlagen für die Diskussion über die Struktur des Thiazols zu gewinnen, unternahmen wir es, angeregt durch Untersuchungen über das Verhalten von 4,5-Dimethylthiazol und von 5-Methylthiazol¹⁾ gegenüber Benzaldehyd, dieses für die Struktur des Thiazols wichtige Problem der Ähnlichkeit zwischen Isochinolin und Thiazol erneut durch ein Studium des reaktiven Verhaltens von 4-Methylthiazol (I) bzw. 3-Methylisochinolin (II) gegenüber Benzaldehyd zu überprüfen.

Die Ergebnisse der im folgenden zusammengestellten Versuche zeigen, dass sowohl 4-Methylthiazol als auch 3-Methylisochinolin mit Benzaldehyd zu reagieren vermögen, jedoch zeigen die isolierten Reaktionsprodukte, dass das reaktive Verhalten des 4-Methylthiazols einerseits und des 3-Methylisochinolins andererseits gegenüber Benzaldehyd nicht vergleichbar ist. Bei der Reaktion zwischen 4-Methylthiazol (I) und Benzaldehyd bildet sich, wie wir fanden, das Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) neben 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV), während aus 3-Methylisochinolin (II) und Benzaldehyd das 3-Styrylisochinolin (V) erhalten wurde.

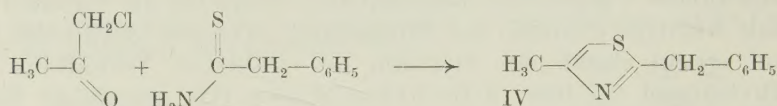


Die Reaktion zwischen 4-Methylthiazol und Benzaldehyd wurde durch 18-stündiges Erhitzen äquivalenter Mengen der beiden Komponenten in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid im Rohr auf

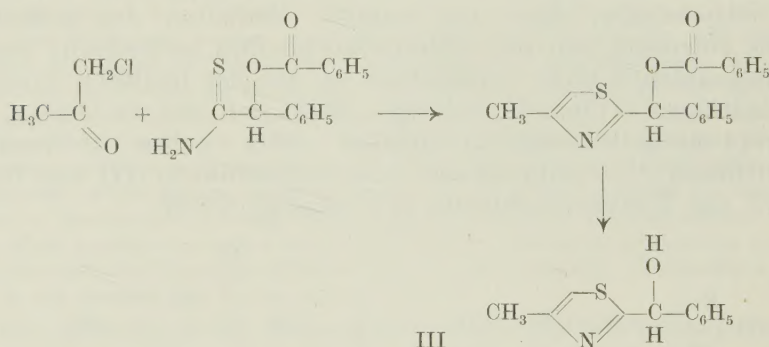
¹⁾ M. Erne und H. Erlenmeyer, *Helv.* **31**, 652 (1948).

160–165° durchgeführt. Aus den Reaktionsprodukten wurden 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV) und Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) isoliert.

Sichergestellt wurde die Konstitution der Reaktionsprodukte durch die folgenden Synthesen: Durch Kondensation von Chloraceton und Phenyllessigsäurethioamid wurde das 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV)



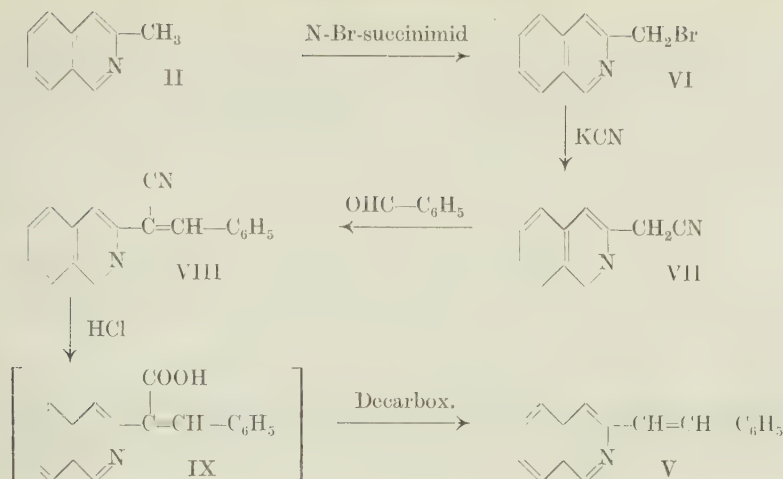
und durch Umsatz des Chloracetons mit Benzoylmandelsäurethioamid und anschliessender Verseifung das Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) hergestellt.



Die Identität der einerseits aus der Kondensation mit Benzaldehyd und andererseits durch Thiazolkondensation gewonnenen Verbindungen und ihrer Derivate ist durch den Vergleich der Siedepunkte und Schmelzpunkte sowie durch die Mischschmelzpunkte belegt. Die beschriebene Reaktion mit 4-Methylthiazol und Benzaldehyd steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *M. Erne* und *H. Erlenmeyer*¹⁾ über das Verhalten von 4,5-Dimethylthiazol bzw. 5-Methylthiazol gegenüber Aldehyden und kann als weiterer Beleg für die besondere Reaktionsfähigkeit der 2-ständigen CH-Gruppe im Thiazol angesehen werden.

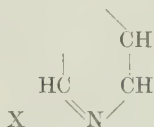
Die Reaktion zwischen 3-Methylisochinolin (II) und Benzaldehyd wurde durch Erhitzen äquivalenter Mengen 3-Methylisochinolin und Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid während einer Woche im Rohr auf 160–165° durchgeführt und lieferte das 3-Styrylisochinolin (V) vom Smp. 155°. Seine Konstitution wurde durch folgende Synthese sichergestellt:

¹⁾ l. c.

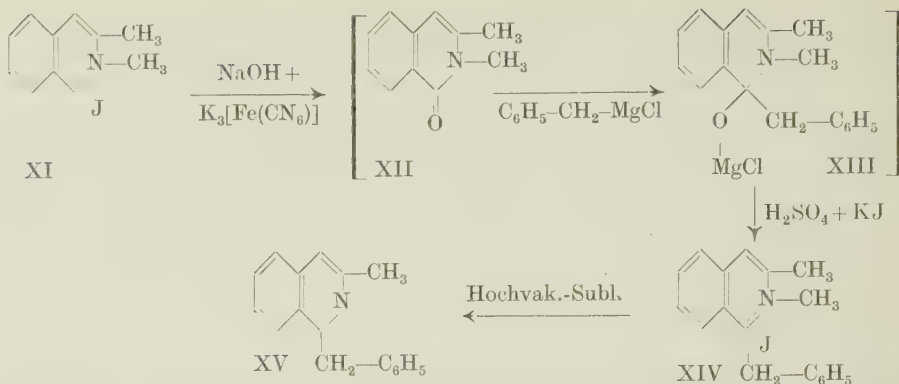


Die Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der auf den beiden Wegen erhaltenen Verbindungen, sowie deren Pikrate sind identisch.

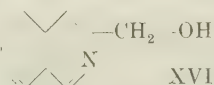
Aus den Ergebnissen unserer unter vergleichbaren Bedingungen vorgenommenen Kondensationsversuche lässt sich demnach entnehmen, dass — entgegen den Angaben von *Mills* und *Smith* — sowohl 4-Methylthiazol als auch 3-Methylisochinolin sich mit Benzaldehyd zur Reaktion bringen lassen. Der Reaktionsablauf ist hierbei jedoch für 4-Methylthiazol und 3-Methylisochinolin vollständig verschieden. Auf Grund dieses Unterschieds im reaktiven Verhalten muss der Schluss gezogen werden, dass die C—N—C-Gruppen im Thiazol bzw. im Isochinolin nicht eine vergleichbare Struktur besitzen und dass demnach durch die Störung der Symmetrie im Pyridin: einmal durch Amelierung mit Benzol zum Isochinolin und das andere Mal beim Ersatz einer C₂H₂-Gruppe durch Schwefel zum Thiazol im verbleibenden Rest X, nicht die gleichen Strukturen erzeugt werden.



Da beim 3-Methylisochinolin noch die Möglichkeit bestand, dass es neben der beschriebenen Reaktion, die zum 3-Styrylisochinolin führt, auch noch dem beim 4-Methylthiazol beobachteten Reaktionsweg folgt, waren wir besorgt, in den Reaktionsrückständen das in einem solchen Falle zu erwartende 1-Benzyl-3-methylisochinolin (XV) zu finden. Um die Eigenschaften dieser Verbindung kennenzulernen, haben wir sie synthetisch, ausgehend vom 3-Methylisochinolin-jodmethylat (XI) über das 3-Methyl-N-methyl-1,2-dihydro-isochinolon-(1) (XII), dargestellt.



Bei einem zweiten synthetischen Versuch wurde als erstes Produkt das noch unbekannte 3-Oxymethylisochinolin (XVI) gewonnen.



Ergänzend zu den beschriebenen Reaktionen, wurden noch einige weitere Versuche durchgeführt, um unter vergleichbaren Versuchsbedingungen die Möglichkeit einer Differenzierung des reaktiven Verhaltens des 4-Methylthiazols und des 3-Methylisochinolins gegenüber Benzaldehyd zu überprüfen.

Neben dem erwähnten Kondensationsprodukt aus 3-Methylisochinolin und Benzaldehyd, dem 3-Styrylisochinolin vom Smp. 155°, konnte aus den Mutterlaugen dieser Verbindung noch ein Isomeres vom Smp. 148° isoliert werden. Die beiden Verbindungen dürften das auf Grund der Struktur zu erwartende cis-trans-Isomerenpaar darstellen. Eine Überführung der höher schmelzenden in die niedriger schmelzende Form gelang nicht. Wir fanden, dass das bei 155° schmelzende Präparat beim Bestrahlen mit ultravioletttem Licht nicht in die Verbindung vom Smp. 148° übergeht, sondern dass hierbei zwei dimere Verbindungen vom Molekulargewicht 462,56 und den Schmelzpunkten 282–284° und 189–192° entstehen, die demnach als Cyclobutanderivate zu formulieren sind.

Weiterhin wurde noch das ebenfalls von *Mills* und *Smith* bei ihren Versuchen verwendete Jodmethylat des 3-Methylisochinolins in seinem Verhalten gegenüber Benzaldehyd geprüft. Bei der Aufarbeitung eines solchen Kondensationsversuches konnte die Styrylverbindung XVIII isoliert werden, aus der sich bei der Sublimation im Hochvakuum der Methyljodid-freie Grundkörper V bildet.

Ganz entsprechende Ergebnisse wurden mit p-Dimethylaminobenzaldehyd als Kondensationskomponente erhalten (XI → XIX → XX).

Auch p-Nitrosodimethylanilin kondensiert mit dem Jodmethylat des 3-Methylisochinolins zum entsprechenden Anil XXI.

Experimenteller Teil¹⁾.

Übliche Aufarbeitung bedeutet, wenn weitere Angaben fehlen: Mehrmaliges Aufnehmen mit Salzsäure, Waschen der sauren Lösung mit Äther oder Chloroform und Übergang in das alkalische Gebiet bei den Thiazolversuchen durch Zusatz von Na_2CO_3 , bei den Isochinolinversuchen durch Zusatz von KOH , Ausziehen mit Äther (oder Chloroform), Waschen des Auszugs mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen.

I. Versuche mit 4-Methylthiazol.

A. 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV) und Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III).

a) Bildung bei der Kondensation von 4-Methylthiazol (I) mit Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid.

1. Ansatz: 55 g 4-Methylthiazol²⁾ wurden mit 53 g Benzaldehyd und 5 g geschmolzenem Zinkchlorid im Bombenrohr 18 Stunden auf 160—165° erhitzt. Der Rohrinhalt war schwarz gefärbt und die Bombe zeigte beim Öffnen beträchtlichen Druck. Aus dem Reaktionsgemisch konnten nach Ätherzusatz 10,46 g Zinkdoppelsalz des 4-Methylthiazols (I) abgetrennt und aus Alkohol umkristallisiert werden. Smp. 185—186°.

4,863 mg Subst. gaben 5,16 mg CO_2 und 1,37 mg H_2O

4,63 mg Subst. gaben 0,343 cm^3 N_2 (21°, 741 mm)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$, ZnCl_2 Ber. C 28,69 H 3,01 N 8,37%
(334,59) Gef. „ 28,94 „ 3,15 „ 8,39%

Die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes wurde wie üblich aufgearbeitet. Es verblieb ein Öl, das der fraktionierten Destillation unterworfen wurde. Bei 128°/740 mm gingen 26 g 4-Methylthiazol über. Zwischen 160—168°/25 mm destillierten 4,2 g (4,3% der Theorie) eines dünnflüssigen Öles, das zur weiteren Reinigung noch einige Male im Vakuum destilliert wurde. 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV) siedet bei 150°/14 mm.

4,33 mg Subst. gaben 11,07 mg CO_2 und 2,37 mg H_2O

5,270 mg Subst. gaben 0,343 cm^3 N_2 (21°, 745 mm)

2,63 mg Subst. verbrauchten 1,35 cm^3 0,02-n. J_2 -Lösung ($f = 0,3205$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}$ Ber. C 69,80 H 5,86 N 7,40 S 16,94%
(173,21) Gef. „ 69,75 „ 6,12 „ 7,41 „ 16,45%

Die bei 175—185°/24 mm siedende Fraktion (1,66 g) wurde mit Äther angerieben und die so erhaltenen Krystalle (1,12 g = 0,98% der Theorie) aus Benzol-Ligroin (1:10) umkristallisiert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet. Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) schmilzt bei 96°.

5,091 mg Subst. gaben 12,08 mg CO_2 und 2,44 mg H_2O

4,73 mg Subst. gaben 0,279 cm^3 N_2 (21°, 745 mm)

4,60 mg Subst. verbrauchten 2,16 cm^3 0,02-n. J_2 -Lösung ($f = 0,3206$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ONS}$ Ber. C 64,36 H 5,40 N 6,82 S 15,62%
(205,27) Gef. „ 64,71 „ 5,36 „ 6,68 „ 15,05%

Aus der Mutterlauge (0,4 g) der obigen Verbindungen konnten durch Semicarbazid, Dinitrophenylhydrazin und Hydroxylamin keine carbonylhaltigen Verbindungen abgetrennt werden.

2. Ansatz: 170 Stunden bei 100°. 50 g 4-Methylthiazol, 50 g Benzaldehyd und 5 g Zinkchlorid (wasserfrei) wurden im Autoklaven 170 Stunden auf 115—125° Badtemperatur erhitzt. Beim Öffnen des Autoklaven zeigte sich kein Druck. Aus der erkalteten Lösung konnten 15 g Zinkchloriddoppelsalz des 4-Methylthiazols vom Smp. 182—185° abfiltriert werden. Das in Äther aufgenommene Filtrat wurde wie üblich aufgearbeitet.

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

²⁾ Bereitet nach K. Ganapathi und A. Venkataraman, Proc. Ind. Acad. Sci. **22**, 70 (1945) in 48-proz. Ausbeute.

und lieferte 31 g 4-Methylthiazol zurück. Der Destillationsrückstand (6 g) wurde in Äther aufgenommen, wobei sich 1,5 g einer weissen Krystallmasse abschieden, die aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert wurden. Smp. 241°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 230° Badtemperatur sublimiert. Die Konstitution dieser Verbindung wurde bisher nicht ermittelt. Die Verbindung ist schwefelfrei.

4,827 mg Subst. gaben 13,97 mg CO₂ und 2,44 mg H₂O

2,54 mg Subst. gaben 0,163 cm³ N₂ (21°, 745 mm)

0,270 mg Subst. in 6,763 mg Campher gaben eine Depression von 3,9° (Eg = 38)

C₂₆H₂₂O₂N₂ Ber. C 79,16 H 5,62 N 7,10 M 394,45

Gef. „ 78,93 „ 5,65 „ 7,30 „ 389

Der von obiger Verbindung befreite ätherlösliche Teil lieferte 2,5 g (2,4% der Theorie) Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol vom Smp. 94—96°.

Längere Versuchsdauer (170 Stunden) ergab bei gleichen Ansätzen starke Zersetzung und aus dem Reaktionsgemisch konnten nur unverändertes Ausgangsmaterial neben 2-Benzyl-4-methylthiazol (IV), hingegen kein Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol isoliert werden.

Pikrat des 2-Benzyl-4-methylthiazols (IV). Das aus alkoholischer Lösung bereitete Pikrat krystallisierte aus Alkohol in Blättchen vom Smp. 115—116°.

2,50 mg Subst. gaben 0,308 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

4,78 mg Subst. verbrauchten 1,14 cm³ 0,02-n. J₂-Lösung (f = 0,3206)

C₁₇H₁₄O₇N₄S (418,37) Ber. N 13,40 S 7,66% Gef. N 13,62 S 7,65%

Pikrolonat des 2-Benzyl-4-methylthiazols (IV). Mit alkoholischer Pikrolonsäure-Lösung bildet sich das Pikrolonat, das durch Umkrystallisieren aus Alkohol in langen Prismen vom Smp. 142° (unter Zers.) erhalten wurde.

4,575 mg Subst. gaben 9,33 mg CO₂ und 1,64 mg H₂O

5,53 mg Subst. gaben 0,759 cm³ N₂ (22°, 740 mm)

C₂₁H₁₆O₅N₃S Ber. C 55,62 H 4,22 N 15,45%

(453,46) Gef. „ 55,62 „ 4,10 „ 15,46%

Phenylurethan des Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinols. Mit Phenylisocyanat liess sich aus dem Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol ein Phenylurethan bereiten, das aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert bei 154—155° schmolz.

4,426 mg Subst. gaben 10,81 mg CO₂ und 1,87 mg H₂O

C₁₈H₁₆O₂N₂S (324,38) Ber. C 66,65 H 4,97% Gef. C 66,61 H 4,73%

b₁) Bildung des 2-Benzyl-4-methylthiazols durch Kondensation von Phenylthioacetamid¹⁾ mit Chloraceton.

20 g Phenylthioacetamid und 13 g Chloraceton wurden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Es trat sogleich eine heftige Reaktion ein, die etwa 2 Minuten andauerte. Darauf wurde noch ca. 2 Stunden weitererwärmt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute nach dem Destillieren 20 g (79% der Theorie) 2-Benzyl-4-methylthiazol vom Sdp. 150°/15 mm.

Das bei 115—116° schmelzende Pikrat dieser Verbindung, sowie deren Pikrolonat vom Zersp. 142° erwiesen sich mit den oben beschriebenen Derivaten als identisch.

b₂) Bildung des Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinols (III) durch Kondensation von Benzoylmandelsäurethioamid mit Chloraceton.

Benzoylmandelsäurethioamid²⁾.

65 g Benzoylmandelsäure, 50 cm³ Schwefelwasserstoff und 1 cm³ Diäthylamin wurden im Autoklaven 12 Stunden auf 60° erwärmt. Das gelb gefärbte, harzige Reaktionsprodukt wurde mit Alkohol verrieben und die entstehenden Krystalle abgesaugt. Aus Alkohol umkrystallisiert wurden 52 g (70% der Theorie) Thioamid vom Smp. 139° erhalten.

¹⁾ M. Erne und H. Erlenmeyer, loc. cit.

²⁾ J. F. Olin und T. B. Johnson, R. 50, 72 (1931).

Kondensation des Benzoylmandelsäurethioamids mit Chloraceton.

30 g Benzoylmandelsäurethioamid und 40 g Chloraceton wurden in 50 cm³ Alkohol auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Nachdem eine schwache Reaktion eingetreten und der Rückflusskühler durch ein Destillierrohr ersetzt worden war, wurde auf einem Ölbad innerhalb einer Stunde langsam auf 125° erwärmt und der Alkohol vollständig abdestilliert. Der rot gefärbte, ölige Rückstand, der nach der üblichen Aufarbeitung erhalten wurde, enthält das Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinolbenzoat. Es wurde mit 20 cm³ Methanol aufgenommen und mit 20 cm³ 45-proz. Kalilauge versetzt, wobei die Mischung sich sofort erwärmte. Nach 5 Minuten wurde mit 6-n. Salzsäure aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet.

Das nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene, hellgelb gefärbte Öl konnte durch Aufnehmen in Benzol-Ligroin (1:10) gereinigt werden. Aus der Lösung erhält man 5 g (22% der Theorie) reines, kristallisiertes Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) vom Smp. 95–96°.

Die Verbindung erwies sich in der Mischprobe mit der aus Benzaldehyd und 4-Methylthiazol erhaltenen als identisch. Ebenso sind die aus den beiden Präparaten gewonnenen Urethanderivate identisch.

B. Versuche zur Kondensation von 4-Methylthiazol mit Benzaldehyd ohne Zusatz von Zinkchlorid.

11,2 g 4-Methylthiazol wurden mit 10,0 g Benzaldehyd im Bombenrohr 18 Stunden auf 160–165° erhitzt. Der Rohrinhalt war braun gefärbt, die Bombe zeigte keinen Druck beim Öffnen. Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich aufgearbeitet und lieferte 8,2 g 4-Methylthiazol zurück. Der Destillationsrückstand gab 1,54 g (6,65% der Theorie) Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol vom Smp. 95–96°.

Die Mutterlauge wurde mit *Girard*-Reagens P behandelt. Ketonanteile wurden nicht gefunden. Aus dem nicht-carbonylhaltigen Anteil konnten 0,72 g Öl zurückerhalten werden, das nach der Reinigung durch Destillation im Vakuum bei 170° Badtemperatur/17 mm 0,50 g Pikrat des 2-Benzyl-4-methylthiazols lieferte.

C. Kondensation von 4-Methylthiazol mit Benzaldehyd in Gegenwart von Essigsäureanhydrid.

Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinolacetat.

30 g 4-Methylthiazol wurden mit 50 g Benzaldehyd und 100 g Essigsäureanhydrid 36 Stunden auf 140–150° Badtemperatur erwärmt. Die Ausgangsmaterialien wurden im Vakuum abdestilliert. Zurückgewonnenes 4-Methylthiazol 18 g. Die zwischen 140 und 175° 22 mm überdestillierte Fraktion besteht aus 17,55 g Benzaldiacetat vom Smp. 46–47°. Zwischen 190–210°/22 mm gingen 7,84 g eines dicken Öls über, aus dem nach nochmaliger Fraktionierung 6,70 g (8,1% der Theorie) öliges Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinolacetat vom Sdp. 198–202°/22 mm erhalten wurden.

Durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die ätherische Lösung obiger Verbindung wurde ein harziges Produkt erhalten, das nach Zusatz von wenig Alkohol kristallisierte. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Petroläther wurde das Hydrochlorid des Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinolacetates gereinigt. Smp. 129–130°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

4,923 mg Subst. gaben 9,89 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O

6,58 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (25°, 740 mm)

C ₁₃ H ₁₄ ONClS	Ber. C 55,02	H 4,97	N 4,94%
(283,77)	Gef. „ 54,79	„ 4,84	„ 4,92%

Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol (III) aus dem Acetat.

1,5 g des obigen Acetylderivates wurden mit 10 cm³ Methanol und 10 cm³ 45-proz. Kalilauge 5 Minuten stehen gelassen, wobei unter leichter Selbsterwärmung Verseifung eintrat. Die nach der üblichen Aufarbeitung erhaltenen Krystalle (0,96 g = 77% der Theorie) schmolzen bei 94–96° und zeigten in der Mischprobe mit authentischem Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol keine Depression.

D. Kondensation von 4-Methylthiazol-jodmethylat und Benzaldehyd.

4-Methylthiazol-jodmethylat.

Diese bereits in der Literatur erwähnte Verbindung¹⁾ wurde wie folgt bereit:

4-Methylthiazol bildet mit überschüssigem Methyljodid nach 2 Tagen das Jodmethylat, das entweder krystallisiert oder sich als Öl abscheidet. Es wird abgetrennt, in wenig Methanol gelöst und mit Äther unter Zusatz von wenig Aceton gefällt. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkrystallisiert und im Hochvakuum getrocknet. Smp. 128–129°.

4,300 mg Subst. gaben 3,86 mg CO₂ und 1,23 mg H₂O

3,94 mg Subst. gaben 0,200 cm³ N₂ (23°, 727 mm)

5,30 mg Subst. verbrauchten 2,20 cm³ 0,02-n. J₂-Lösung (f = 0,3206)

C₅H₆NJS Ber. C 24,91 H 3,34 N 5,81 S 13,30%

(241,10) Gef. „ 24,48 „ 3,20 „ 5,59 „ 13,28%

Kondensation: Bei der Umsetzung von 4-Methylthiazol-jodmethylat mit Benzaldehyd in Gegenwart von Piperidin, einmal während 4 Stunden bei 100° oder während 5 Minuten bei 170°²⁾, sowie bei der Umsetzung von 4-Methylthiazol-jodmethylat mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in Gegenwart von Acetanhydrid 24 Stunden bei 135–140° Badtemperatur u. a., konnten bei der Aufarbeitung neben sehr viel unverändertem Ausgangsmaterial keine einheitlichen Kondensationsprodukte gefasst werden.

II. Versuche mit 3-Methyl-isochinolin.

A. 3-Styryl-isochinolin (V).

a) Bildung bei der Kondensation von 3-Methylisochinolin mit Benzaldehyd.

20 g 3-Methylisochinolin (II)³⁾ wurden mit 15 g Benzaldehyd und 1,0 g trockenem Zinkchlorid eine Woche lang auf 160–165° erwärmt (Rückflusskühler). Die Lösung färbte sich dunkelbraun. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, wobei sich 6,1 g unlösliche, teilweise harzige Substanzen abschieden. Diese wurden mit 20 cm³ Chloroform bei 40° digeriert und so 720 mg in Chloroform unlösliche Krystalle erhalten. Diese wurden aus Chloroform-Alkohol unter Zusatz von wenig Äther umkrystallisiert. Smp. 170–240° (unter langsamer Zersetzung). Mit Sodalösung gibt die Verbindung eine weisse Fällung von Zinkcarbonat und aus der mit Äther extrahierten Lösung konnte 3-Methylisochinolin isoliert werden. Es handelt sich demnach um das

Zinkdoppelsalz des 3-Methylisochinolins. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

4,600 mg Subst. gaben 9,51 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O

4,770 mg Subst. gaben 0,271 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

C₂₆H₁₈N₂, ZnCl₂ Ber. C 56,82 H 4,29 N 6,63%

(422,65) Gef. „ 56,41 „ 4,28 „ 6,69%

¹⁾ F. Lipmann und G. Perlmann, Am. Soc. **60**, 2574 (1938).

²⁾ Versuche, mit 2-Phenyl-4-methylthiazol-jodmethylat unter analogen Bedingungen einen Umsatz zu erreichen, schlugen ebenfalls fehl.

³⁾ Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Schlittler auch an dieser Stelle bestens für die Überlassung dieser Verbindung.

Zur weiteren Aufarbeitung wurde die aus dem Reaktionsgemisch gewonnene ätherische Lösung zur Extraktion der basischen Anteile mit 2-n. Salzsäure versetzt, wobei noch weitere 2.2 g unlösliche, harzige und nicht basische Produkte ausfielen. Die salzsauren Auszüge wurden wie üblich aufgearbeitet. Es verblieben 14 g einer erstarrenden Masse, die in einem grossen Sublimationsapparat bei 100° Badtemperatur der fraktionierten Sublimation unterworfen wurde. Es wurden so 9,5 g reines 3-Methylisochinolin zurückgewonnen. Der Sublimationsrückstand wurde in 50 cm³ Alkohol aufgeschlemmt, zentrifugiert und die zurückbleibenden Krystalle (0,8 g) 3-Styrylisochinolin (V) aus Alkohol umkrystallisiert. Aus den alkoholischen Mutterlaugen konnten nach vorherigem Einengen durch Petrolätherzusatz weitere 0,4 g 3-Styrylisochinolin erhalten werden. Gesamtausbeute: 1,2 g (3,8% der Theorie) vom Smp. 155,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

4,391 mg Subst. gaben 14,23 mg CO₂ und 2,29 mg H₂O

4,830 mg Subst. gaben 0,263 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

0,129 mg Subst. in 3,929 mg Campher gaben eine Depression von 5,0° (Eg = 38)

4,530 mg Subst. verbrauchten 4,400 cm³ H₂ (22°, 729 mm)¹⁾ (Pt/Eisessig)

C ₁₇ H ₁₃ N	Ber. C 88,28	H 5,65	N 6,06%	Molgew. 231,3	Doppelbindungszahl 9,0
Gef. „	88,59	„ 5,83	„ 6,13%	„ 250	„ 8,90

Pikrat des 3-Styrylisochinolins vom Smp. 155–155,5°. Das mit alkoholischer Pikrinsäurelösung erhaltene Pikrat wurde aus viel Alkohol-Essigester (5:1) umkrystallisiert und gab prächtige Blättchen oder Nadeln vom Smp. 258–259°. Zur Analyse wurde bei 200° Badtemperatur im Vakuum sublimiert.

4,276 mg Subst. gaben 9,37 mg CO₂ und 1,34 mg H₂O

C₂₃H₁₆O₇N₄ (460,39) Ber. C 60,00 H 3,50% Gef. C 59,76 H 3,51%

Is-3-styrylisochinolin (Va).

Aus den Mutterlaugen der oben beschriebenen Krystallisationen des 3-Styrylisochinolins wurde ein Eindampfrückstand gewonnen, der in Äther aufgenommen der fraktionierten Krystallisation unterworfen wurde. Bei den hierbei ausfallenden Krystallfraktionen wurden neben weiterem 3-Styrylisochinolin vom Smp. 155° noch Krystallfraktionen vom Smp. 148° gewonnen. Diese Verbindung konnte durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt werden. Nach der Analyse handelt es sich um ein isomeres 3-Styrylisochinolin.

4,726 mg Subst. gaben 15,25 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

4,615 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

C₁₇H₁₃N Ber. C 88,28 H 5,65 N 6,06%

(331,28) Gef. „ 88,01 „ 5,49 „ 6,14%

Die obige Verbindung zeigte bei der Mischprobe mit dem bei 155–155,5° schmelzenden 3-Styrylisochinolin eine Schmelzpunktsdepression auf 122–150°.

In den nach Abtrennung der beiden Isomeren verbleibenden Mutterlaugen wurde noch systematisch nach weiteren Produkten, insbesondere nach einem Benzylderivat des 3-Methylisochinolins (XV)²⁾ gesucht.

b) Synthese des 3-Styryl-isochinolins (V).

3-Brommethyl-isochinolin (VI).

10 g 3-Methylisochinolin (II), 20 g N-Bromsuccinimid und 0,5 g Dibenzoylperoxyd wurden mit 350 cm³ Tetrachlorkohlenstoff am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsdauer schwankte zwischen 1–2 Stunden, je nach Art der Belichtung. Die Bromierung verläuft am besten im Sonnenlicht, während Bestrahlung mit einer Bromierungslampe stets

¹⁾ Die Mikrohydrierung wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich, (Leitung W. Manser) ausgeführt.

²⁾ Über die Bereitung des 1-Benzyl-3-methylisochinolins aus 3-Methylisochinolin-jodmethylat siehe unten.

schlechtere Ausbeuten lieferte. Langsam setzten sich am oberen Rand der Flüssigkeit Krystalle ab, die zum Teil ölig waren. Gegen Ende der Reaktion wurden Bromdämpfe sichtbar, und die abgeschiedenen Krystalle färbten sich braun. Sogleich nach Verschwinden der Bromdämpfe wurde der Versuch beendet. Der Kolbeninhalt war gewöhnlich schwarz gefärbt.

Das Reaktionsgemisch wurde wie üblich aufgearbeitet, der hierbei erhaltene Rückstand in Äther aufgenommen, 60–70 cm³ Alkohol zugegeben und vom Äther durch Abdampfen befreit. Aus der erkalteten Lösung schieden sich insgesamt 9 g Krystalle ab.

Die Ausbeute schwankte je nach Art der Belichtung zwischen 3 und 9 g (20–60% der Theorie). Die Verbindung schmilzt bei 104–105°, wird bei höheren Temperaturen wieder fest, um sich dann bei 270–325° langsam zu zersetzen. Zur Analyse wurde eine gereinigte Probe im Hochvakuum bei 90° Badtemperatur sublimiert.

4,064 mg Subst. gaben 8,070 mg CO₂ und 1,386 mg H₂O

C₁₀H₈NBr (222,09) Ber. C 54,08 H 3,63% Gef. C 54,22 H 3,82%

3-Cyanmethyl-isochinolin (VII).

4 g Kaliumcyanid wurden in 10 cm³ Wasser gelöst. In die zum Sieden erhitzte Lösung liess man eine Mischung von 2 g 3-Brommethylisochinolin (VI) in 10 cm³ Alkohol fließen. Darauf wurde noch 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten die Lösung wie üblich aufgearbeitet. Es verblieb ein hellgelb gefärbtes Öl, das mit Petroläther angerieben sogleich krystallisierte. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther wurde die Verbindung zur weiteren Reinigung im Hochvakuum bei 95° Badtemperatur der Sublimation unterworfen. In verschiedenen Ansätzen schwankte die Ausbeute zwischen 0,6 und 1,1 g (40–73% der Theorie). Smp. 49,5–50°. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

4,563 mg Subst. gaben 1,319 mg CO₂ und 1,93 mg H₂O

2,698 mg Subst. gaben 0,404 cm³ N₂ (23°, 731 mm)

C₁₁H₈N₂ Ber. C 78,55 H 4,79 N 16,66%

(168,19) Gef. „ 78,83 „ 4,73 „ 16,61%

α-Isochinolyl-(3)-zimtsäurenitril (VIII).

1,7 g 3-Cyanmethylisochinolin (VII) wurden in 50 cm³ Alkohol gelöst und mit 1,1 g Benzaldehyd versetzt. Dazu wurde eine Lösung von 0,5 g Natriumäthylat in 10 cm³ Alkohol gegeben. Nach einer Minute erwärmte sich das Gemisch stark unter Bildung eines Niederschlags. Auf dem Wasserbad wurde noch wenige Minuten erwärmt, nach einer Stunde die gebildeten Krystalle abfiltriert, diese in wenig heissem Chloroform gelöst und die heisse Lösung in 50 cm³ kalten Alkohol filtriert, worauf die Substanz in prächtigen Nadeln auskrystallisierte. Die Ausbeute ist quantitativ. Smp. 194° (beginnt bei 180° zu sublimieren). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 180° Badtemperatur sublimiert.

4,549 mg Subst. gaben 14,07 mg CO₂ und 1,81 mg H₂O

2,976 mg Subst. gaben 0,279 cm³ N₂ (22°, 745 mm)

C₁₈H₁₂N₂ Ber. C 84,35 H 4,72 N 10,93%

(256,29) Gef. „ 84,37 „ 4,45 „ 10,63%

3-Styrylisochinolin-hydrochlorid und 3-Styrylisochinolin.

1,25 g α-Isochinolyl-(3)-zimtsäurenitril (VIII) wurden mit 15 cm³ konz. Salzsäure 12 Stunden im Rohr auf 130° erwärmt. Nach dem Erkalten konnten 0,93 g und nach dem Einengen der Lösung noch weitere 0,62 g grün gefärbter Krystalle abfiltriert werden. Zur weiteren Reinigung wurde bei 180° Badtemperatur/14 mm sublimiert und zuerst aus Chloroform-Äther, dann aus Chloroform-Petroläther mehrmals umkrystallisiert. Ausbeute an 3-Styryl-isochinolin-hydrochlorid 1,14 g (91% der Theorie) vom Smp. 202–205° (sintert von 180° an).

Die Mischprobe mit dem Hydrochlorid des unter a) beschriebenen 3-Styryliso-chinols vom Smp. 155,5° ergab keine Schmelzpunktsdepression.

Die Substanz wurde zur Analyse 6 Stunden bei 20° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

4,180 mg Subst. gaben 11,63 mg CO₂ und 1,96 mg H₂O
 4,764 mg Subst. gaben 0,228 cm³ N₂ (28°, 740 mm)
 3,933 mg Subst. brauchten 1,99 cm³ AgNO₃ (f = 0,255)
 (C₁₃H₁₄NCl Ber. C 76,25 H 5,27 N 5,23 Cl 13,24%
 (267,76) Gef. „ 75,93 „ 5,25 „ 5,28 „ 12,90%

Das aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte 3-Styrylisoquinolin erwies sich als identisch mit dem isolierten 3-Styrylisoquinolin vom Smp. 155—155,5°. Das Pikrat schmolz bei 258—259°.

3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin-jodmethylat (XIX).

Kondensation unter den von *Mills* und *Smith* angegebenen Bedingungen:

1 g 3-Methylisoquinolinjodmethylat (XI), 0,5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd und 9 Tropfen Piperidin wurden in 12 cm³ absolutem Alkohol 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Allmählich schieden sich aus der kochenden Lösung rote Blättchen ab, die heiss abgesaugt wurden. 0,1 g, Smp. 290—291°. Zur Analyse wurde das gebildete 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin-jodmethylat aus Aceton-Wasser (1:1) umkrystallisiert und im Hochvakuum 5 Stunden getrocknet.

4,310 mg Subst. gaben 9,091 mg CO₂ und 1,974 mg H₂O
 3,76 mg Subst. gaben 0,219 cm³ N₂ (22°, 743 mm)
 C₂₀H₂₁N₂J Ber. C 57,70 H 5,08 N 6,73%
 (416,30) Gef. „ 57,53 „ 5,12 „ 6,59%

Aus der Mutterlauge schieden sich nach dem Erkalten und Ätherzusatz 0,81 g rot gefärbte Nadeln vom Smp. 208—210° ab, welche nach Auskochen mit Wasser weitere 0,02 g des 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin-jodmethylates ergaben. Totalausbeute 0,12 g (8,5% der Theorie). Zurückgewonnenes Ausgangsmaterial: 0,78 g 3-Methylisoquinolin-jodmethylat.

Kondensation bei 135°, 2 Stunden, ohne Lösungsmittel:

4,2 g 3-Methylisoquinolin-jodmethylat wurden mit 1,5 g p-Dimethylamino-benzaldehyd und 3 Tropfen Piperidin 1—2 Minuten bei 170° Badtemperatur digeriert, bis eine homogene Lösung entstanden war, und darauf 2 Stunden bei 135° gehalten. Nach Abkühlen der Schmelze wurde mit 7 cm³ Chloroform versetzt und abfiltriert. Zur Entfernung des Ausgangsmaterials wurde der Rückstand mit 20 cm³ Wasser aufgekocht und noch heiss abgesaugt. Der Filterrückstand ergab nach dem Umkrystallisieren 1,6 g (28% der Theorie) des oben beschriebenen 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin-jodmethylats vom Smp. 290—291°.

3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin (XX) aus dem Jodmethylat.

0,8 g 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin-jodmethylat (XIX) wurden in einem Molekularkolben bei 0,05 mm im Metallbad auf 300° erwärmt. Es sublimierten gelbliche Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert gelblich-grün gefärbte Nadelchen lieferten. Ausbeute 0,41 g (87% der Theorie). 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isoquinolin (XX) schmilzt bei 201—202° (sublimiert von 175° an). Zur Analyse wurde im Hochvakuum 6 Stunden getrocknet.

4,693 mg Subst. gaben 14,28 mg CO₂ und 2,87 mg H₂O
 3,75 mg Subst. gaben 0,345 cm³ N₂ (19°, 730 mm)
 C₁₉H₁₈N₂ Ber. C 83,17 H 6,61 N 10,21%
 (274,35) Gef. „ 82,99 „ 6,84 „ 10,33%

Pikrat. Das aus dem 3-(p-Dimethylaminostyryl)-isochinolin (XX) erhaltene Pikrat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 219—220°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

3,066 mg Subst. gaben 0,380 cm³ N₂ (20°, 730 mm)
 C₂₅H₂₁O₇N₅ (503,46) Ber. N 13,91 Gef. N 13,87%

Kondensation von 3-Methylisochinolin-jodmethylat mit Benzaldehyd.

4 g 3-Methylisochinolin-jodmethylat wurden in 10 cm³ Benzaldehyd und 10 Tropfen Piperidin in einem Metallbad 1 Minute auf 170° erwärmt. Es trat vollständige Lösung ein und das Gemisch färbte sich dabei dunkelorange. Hierauf wurde 10 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, wobei allmählich gelb gefärbte Krystalle ausfielen. Nach dem Erkalten und Zusatz von Chloroform wurden 3,9 g Krystalle erhalten. Das daraus durch Auskochen mit Wasser als Rückstand erhaltene, hellgelb gefärbte Jodmethylat des 3-Styrylisochinolins (XVIII) wurde aus Dioxan-Wasser (1:1) umkrystallisiert. Smp. 300—302°. Ausbeute 1,6 g (29% der Theorie). Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

4,530 mg Subst. gaben 9,58 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O
 6,90 mg Subst. gaben 0,231 cm³ N₂ (23°, 743 mm)
 C₁₈H₁₆NJ Ber. C 57,92 H 4,32 N 3,75%
 (373,24) Gef. „ 57,68 „ 4,14 „ 3,77%

Zurückgewonnenes unverändertes 3-Methylisochinolin-jodmethylat vom Smp. 218—219°: 2,3 g.

Wurden, wie oben beschrieben, die gleichen Ansätze verwendet und nach dem gleichen Schema aufgearbeitet, so änderten sich je nach Zeitdauer der Reaktion und Temperatur die Ausbeuten wie folgt: 1. 5 Minuten bei 170° 4,6% der Theorie; 2. 2 Stunden bei 170° 24% der Theorie; 3. 2 Stunden bei 100° 7,1% der Theorie.

3-Styryl-isochinolin (V) aus dem Jodmethylat XVIII.

1,4 g reines 3-Styrylisochinolin-jodmethylat (XVIII) vom Smp. 300—302° wurden im Molekularkolben bei 0,1 mm im Metallbad auf 200—220° erhitzt. Schon bei 190° Badtemperatur setzte die Sublimation von reinem 3-Styrylisochinolin ein. Durch Krystallisation aus Alkohol oder Chloroform-Petroläther wurden 0,74 g (86% der Theorie) farbloser Nadelchen der gesuchten Verbindung erhalten. Smp. 155—155,5°. Zur Analyse wurde bei 150° Badtemperatur im Hochvakuum sublimiert.

3,81 mg Subst. gaben 12,32 mg CO₂ und 1,95 mg H₂O
 3,40 mg Subst. gaben 0,180 cm³ N₂ (23°, 752 mm)
 C₁₇H₁₃N Ber. C 88,19 H 5,67 N 6,06%
 (231,28) Gef. „ 88,19 „ 5,72 „ 6,04%

Kondensation von 3-Methylisochinolin-jodmethylat und p-Nitrosodimethylanilin.

3 g 3-Methylisochinolin-jodmethylat wurden mit 1 g p-Nitrosodimethylanilin, 9 Tropfen Piperidin und 10 cm³ Alkohol 10 Stunden am Rückfluss gekocht. Die noch heisse Lösung wurde abfiltriert und so 130 mg (2,9% der Theorie) prächtig rot gefärbte Blättchen erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt das Isochinolin-3-aldehyd-p-dimethylaminoanil-jodmethylat (XXI) bei 251—252°. Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

4,543 mg Subst. gaben 8,930 mg CO₂ und 1,86 mg H₂O
 3,73 mg Subst. gaben 0,332 cm³ N₂ (21°, 724 mm)
 C₁₉H₂₀N₃J Ber. C 54,68 H 4,83 N 10,07%
 (417,29) Gef. „ 54,21 „ 4,62 „ 9,96%

Aus der Mutterlauge wurden 1,75 g 3-Methylisochinolin-jodmethylat zurückgewonnen, Smp. 218—219°.

Ultraviolettbestrahlung des 3-Styrylisochoinolins (V).

1,0 g 3-Styrylisochoinolin vom Smp. 155—155,5° wurde mit 25 cm³ reinstem Benzol versetzt und 3 Tage lang mit ultravioletttem Licht bestrahlt. Ungelöstes 3-Styrylisochoinolin verschwand nach 36 Stunden. Später schieden sich langsam lange Prismen als neuer Bodenkörper aus. Diese wurden aus Methanol umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 280° Badtemperatur sublimiert. Smp. 282—284°, Ausbeute 0,12 g (12% der Theorie). Auf Grund der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung handelt es sich um ein dimerisiertes Cyclobutan-derivat des 3-Styrylisochoinolins.

3,685 mg Subst. gaben 11,95 mg CO₂ und 1,90 mg H₂O

5,335 mg Subst. gaben 0,287 cm³ N₂ (29°, 737 mm)

0,274 mg Subst. in 4,394 mg Campher gaben eine Depression von 5,1° (Eg = 38)

C₃₄H₂₆N₂ Ber. C 88,28 H 5,67 N 6,06% Molgew. 462,56

Gef. „ 88,44 „ 5,77 „ 5,90% „ 464

Die Mutterlaugen wurden mit Methanol und anschliessend mit Äther angerieben, wobei 120 mg 3-Styrylisochoinolin vom Smp. 155,5° unverändert zurückgewonnen wurden.

Der Rückstand aus der verbleibenden Mutterlauge (630 mg) wurde der fraktionierten Sublimation im Hochvakuum unterworfen. Zuerst wurden drei uneinheitliche, zum Teil ölige Fraktionen gewonnen mit unscharfen Schmelzpunkten bei 40°, 80° und 120°, aus denen bisher keine reine Substanz gewonnen werden konnte.

Dann sublimierten bei 180° 40 mg einer Substanz, die von 176—185° schmolz. Nach drei weiteren Sublimationen im Hochvakuum und einer Blocktemperatur von 180° wurden 12 mg einer Substanz erhalten, die bei 189—192° schmolz. Auf Grund der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung handelt es sich um ein weiteres isomeres Cyclobutan-derivat, das mit dem oben beschriebenen vom Smp. 282—284° in der Mischprobe eine Schmelzpunktsdepression auf 169° gab.

2,580 mg Subst. gaben 8,41 mg CO₂ und 1,27 mg H₂O

0,240 mg Subst. in 3,657 mg Campher gaben eine Depression von 5,4° (Eg = 38)

C₃₄H₂₆N₂ Ber. C 88,28 H 5,67% Molgew. 462,56

Gef. „ 88,96 „ 5,51% „ 462

Darstellung des 1-Benzyl-3-methylisochoinolins (XV).

Man löst 5 g 3-Methylisochoinolinjodmethylat (XI) in 150 cm³ warmem Wasser, kühlt rasch ab, versetzt mit etwas Eis und mit einer Lösung von 15 g Kaliumferrieyanid in 150 cm³ 2-n. Natronlauge. Nach Stehen über Nacht bei 0° wird durch mehrmaliges Behandeln mit Chloroform ein Extrakt hergestellt, den man trocknet und im Vakuum eindampft. Den Rückstand, 2,2 g Öl (XII), löst man in Benzol, filtriert vom Ungelösten ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Der so erhaltene ölige Rückstand (2 g) wurde in 20 cm³ reinstem Anisol gelöst und zu einer siedenden *Grignard*-Lösung, bereitet aus 1,3 g Magnesium und 6,4 g Benzylchlorid in 30 cm³ Anisol, gegeben (4 Mol. *Grignard*-Verbindung). Augenblicklich schied sich eine unlösliche Verbindung (XIII) ab. Nach 2-stündigem Erhitzen wurde das erkaltete Reaktionsgemisch mit Eis und verdünnter Schwefelsäure versetzt, worauf sich ein dunkel gefärbtes Harz abschied, das so oft mit verdünnter Schwefelsäure behandelt wurde, bis eine kleine Probe des sauren Extrakts mit Kaliumjodid keine Fällung mehr gab. Die schwefelsauren Lösungen wurden mit wenig Chloroform gewaschen und dann mit konz. Kaliumjodidlösung versetzt. Es fiel ein dunkles Öl aus (1,1 g), welches das Jodmethylat des 1-Benzyl-3-methylisochoinolins (XIV) darstellte. Zur weiteren Reinigung wurde im Vakuum fraktioniert sublimiert und die bei 210—240° Badtemperatur sublimierenden Anteile aus Methanol umkrystallisiert.

Das 1-Benzyl-3-methylisochoinolin-jodmethylat schmilzt bei 177—179°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

3,686 mg Subst. gaben 7,704 mg CO₂ und 1,519 mg H₂O

7,811 mg Subst. gaben 0,228 cm³ N₂ (23°, 732 mm)

C₁₈H₁₈NJ Ber. C 57,61 H 4,83 N 3,73%

(375,24) Gef. „ 57,04 „ 4,61 „ 3,24%

Die bei der fraktionierten Sublimation des rohen 1-Benzyl-3-methylisochinolin-jodmethylats verbleibenden, öligen Anteile wurden nochmals im Vakuum fraktioniert sublimiert und das so erhaltene farblose Öl als 1-Benzyl-3-methylisochinolin (XV) durch Pikratbildung identifiziert. Smp. 190—191°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

4,196 mg Subst. gaben 9,22 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O
 C₂₃H₁₈O₇N₄ (462,41) Ber. C 59,74 H 3,92% Gef. C 59,93 H 3,63%

Versuche zur Darstellung des 3-Styrylisochinolins über das 3-Oxymethylisochinolin.

3-Acetoxyethylisochinolin (XXII).

2 g Silberacetat wurden mit 2,7 g 3-Brommethylisochinolin (VI) und 20 cm³ Eisessig 10 Minuten auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und bei 30° im Vakuum eingedampft. Nach Versetzen mit 2-n. Sodalösung wurde mehrmals mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Ätherlösung wurde eingedampft und die erhaltenen feinen, farblosen Krystalle aus Benzol oder Ligroin umkrystallisiert. Ausbeute 2,2 g (90% der Theorie). Das 3-Acetoxyethylisochinolin (XXII) schmilzt bei 53—54°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° Badtemperatur sublimiert.

4,608 mg Subst. gaben 12,15 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O
 4,545 mg Subst. gaben 0,273 cm³ N₂ (22°, 741 mm)
 C₁₂H₁₁O₂N Ber. C 71,63 H 5,51 N 6,96%
 (201,21) Gef. „ 71,91 „ 5,39 „ 6,78%

3-Oxymethylisochinolin (XVI).

1,0 g 3-Acetoxyethylisochinolin (XXII) wurde in 5 cm³ Methanol gelöst und mit 2 cm³ 45-proz. Kalilauge versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit wenig Wasser versetzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand wiederholt mit Äther extrahiert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wiederholt aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 0,6 g (76% der Theorie). Das 3-Oxymethylisochinolin schmilzt bei 81°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,670 mg Subst. gaben 10,15 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O
 4,308 mg Subst. gaben 0,330 cm³ N₂ (23°, 752 mm)
 C₁₀H₉ON Ber. C 75,45 H 5,70 N 8,80%
 (159,17) Gef. „ 75,43 „ 5,61 „ 8,74%

Zusammenfassung.

Zur Überprüfung der auf *Mills* und *Smith* zurückgehenden Vorstellung von der Strukturähnlichkeit des Thiazol- und Isochinolins wurde das Verhalten von 4-Methylthiazol und von 3-Methylisochinolin gegenüber Benzaldehyd eingehend untersucht. Es wurde gefunden, dass in beiden Fällen Kondensation eintritt, die aber beim Thiazolderivat hauptsächlich zum Phenyl-[4-methylthiazolyl-(2)]-carbinol führt, während unter vergleichbaren Bedingungen aus dem Isochinolinderivat das 3-Styrylisochinolin gebildet wird. Die Struktur dieser Verbindungen wurde durch Synthesen sichergestellt.

Die Mikroanalysen wurden zum Teil im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil im mikroanalytischen Laboratorium der chemischen Anstalt durchgeführt.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Hans *Baumann* und der Mina, geb. Audriaz wurde ich, *Harry*, am 25. Mai 1924 in Basel als Bürger von Basel geboren.

Nach je vierjährigem Besuch der Primarschule und Rudolf Steiner-Schule durchlief ich während fünf Jahren das Real-Gymnasium in Basel, das ich im Frühjahr 1944 mit dem eidg. Reifezeugnis Typus B verliess.

Im selben Jahre immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann meine Studien an der Chemischen Anstalt. Unter Herrn Prof. H. Erlenmeyer war ich im Sommersemester 1945 und im Wintersemester 1945/46 als Vorlesungsassistent tätig.

Das Vorexamen in anorganischer Chemie bestand ich im Sommer 1946 bei Herrn Prof. H. Erlenmeyer, das Vorexamen in organischer Chemie im Sommer 1947 bei Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Schlittler. Vorliegende Arbeit führte ich auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer aus.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten: E. Baldinger, H. Bloch, H. Erlenmeyer, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, A. Ostrowski, A. Portmann, T. Reichstein, P. Ruggli.

An dieser Stelle danke ich allen meinen verehrten Lehrern und besonders Herrn Prof. Erlenmeyer bestens für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und sein persönliches Wohlwollen.

